CONTRIBUZIONE

ALLA

PATOLOGIA GENERALE

DEL

TESSUTO EPITELICO PAVIMENTOSO STRATIFICATO

DISSERTAZIONE INAUGURALE

DI LUIGI GRIFFINI

(Dal Laboratorio di Patologia Sperimentale della R. Università di Pavia)

MILANO-ROMA

SOCIETÀ COOPERATIVA FRA TIPOGRAFI ED ARTI AFFINI

Via Disciplini, 15.

1872

CONTRIBUZIONE

ALLA

PATOLOGIA GENERALE

All'Amico D.r Pio Foa
in segno d'affez.e stima
l'A.

CONTRIBUZIONE

ALLA

PATOLOGIA GENERALE

DEL

TESSUTO EPITELICO PAVIMENTOSO STRATIFICATO

DISSERTAZIONE INAUGURALE

DI LUIGI GRIFFINI

(Dal Laboratorio di Patologia Sperimentale della R. Università di Pavia)

MILANO-ROMA
SOCIETÀ COOPERATIVA FRA TIPOGRAFI ED ARTI AFFINI
Via Disciplini, 15.

1872

Estratto dal *Giornale delle Malattie Veneree e della Pelle*,
diretto e compilato dal Cav. Dott. G. B. SORESINA.

La patologia generale del tessuto epitelico è senza dubbio di grande interesse per la medicina, e specialmente per la chirurgia, ma nello stesso tempo presenta allo studio così grandi difficoltà, che anco nelle più recenti opere di istologia patologica ben di rado si tratta in ispecial modo delle lesioni elementari di questo tessuto.

Tutti gli elementi istologici, e quindi i tessuti che constano della riunione di essi, sono dotati di una triplice attività, *nutritiva*, *formativa*, *funzionale*; ciascuna di esse può in diversa maniera alterarsi, quando il tessuto dallo stato fisiologico passa al patologico, producendo nel tessuto stesso modificazioni speciali. Epperò la patologia generale del tessuto epitelico — come di tutti gli altri tessuti — comprenderà le *alterazioni nutritive*, le *formative* e le *funzionali*, in quanto che danno segni materiali della loro esistenza. Essa quindi considera le alterazioni indotte dall'infiammazione, le varie maniere di degenerazioni, la gangrena, la riproduzione, e i tumori proprî di questo tessuto.

Io mi sono occupato specialmente del tessuto epitelico pavimentoso stratificato, e dovendo trattare delle alterazioni che esso può offrire, parmi razionale il far precedere una breve descrizione

di questo tessuto nel suo stato normale, fermandomi specialmente su alcune particolarità della sua struttura, sì perchè su queste non concordano le opinioni degli istologi, sì perchè potrò aggiungere qualche osservazione mia propria.

Tessuto epitelico pavimentoso stratificato.

Nel linguaggio istologico la parola *epitelio* (da επι, sopra, e τελος, termine) viene ora adoperata come termine generico che vale a significare quei tessuti formati di cellule diversamente aggregate, i quali, privi di vasi sanguigni, originando dal foglietto esterno ed interno della blastodermica, tappezzano la superficie libera esterna dell'organismo e inflettendosi negli orifizi, vanno a rivestire le mucose delle cavità naturali che per questi orifizi comunicano coll'ambiente in cui l'organismo vive.(1) Quindi sotto questa denominazione si comprendono tanto l'epidermide, quanto gli epitelii propriamente detti che tappezzano le mucose, e si escludono assolutamente quei tessuti che tappezzano la superficie interna dei vasi, e le cavità chiuse delle sierose, delle articolazioni, delle borse mucose, i quali, se una volta erano considerati come veri epitelii, ora, come saggiamente ha proposto His, devonsi, e per la loro diversa origine, e pei caratteri istologici loro speciali di elementi connettivi, ritenere quali tessuti ben differenti dagli epitelici, e chiamare *endotelii*.

L'epitelio pavimentoso stratificato è composto di molti strati di cellule diverse, per la loro forma e reciproca disposizione, a seconda che si considerano negli strati più profondi, nei mediani o nei superficiali. Gli strati profondi e medii sono formati da cellule simili per forma e disposizione, tanto negli epitelii pavimentosi propriamente detti, quanto nell'epidermide; lo strato superficiale di questa però differisce da quello degli epitelii pavimentosi stratificati, perchè le cellule che lo formano mancano la più parte di nucleo e sono quasi fuse assieme in modo da formare sottili strati trasparenti e regolarmente sovrapposti; inoltre il loro protoplasma ha subìto una particolare modificazione chimica, la così detta degenerazione cornea, onde questo strato è assai duro, secco, resistente agli agenti meccanici e chimici, e si merita il nome speciale di *strato corneo*. Lo strato superficiale degli epitelii pavimentosi stratificati è invece formato da elementi molli, molto meno-

(1) Fa eccezione l'epitelio delle cavità cerebrali.

ricchi di sostanza cornea e che conservano ancora il loro nucleo. Questa differenza è però interamente accidentale e devesi riferire alla qualità dell'ambiente con cui trovansi a contatto. Ce lo provano molti fatti, per esempio, i casi di ectropion inveterati, in cui l'epitelio della congiuntiva, rimasto per lungo tempo a contatto degli agenti atmosferici, è così modificato ne' suoi elementi superficiali da offrire un vero strato corneo.

Le cellule dello strato più profondo degli epitelii pavimentosi stratificati sono ovali allungate, sicchè hanno una lunghezza di 7 a 13 μ e una larghezza di 5 a 6 μ, e sono disposte in modo che il loro diametro massimo è perpendicolare alla superficie su cui si impiantano. Il loro protoplasma è delicato e finamente granuloso, provveduto di nucleo ovale pure granuloso, in cui si scorgono uno o due nucleoli sferici, assai rifrangenti la luce. Queste cellule nell'epidermide sono più o meno pigmentate a seconda degli individui e delle regioni cui appartiene. Le cellule che stanno immediatamente sopra a queste sono poliedriche, della grandezza di 8-12 μ, con un nucleo rotondo più piccolo di quello delle descritte, meno granuloso e fornito di nucleolo meno appariscente. Questi elementi sono disposti in varii strati, e man mano che si portano in alto diventano trasparenti e si fanno schiacciati d'alto in basso, e nell'epidermide costituiscono un sottile strato ben distinto che separa il reticolo dallo strato corneo, il quale per la particolare sua lucentezza venne da Oehl chiamato col nome speciale di *strato lucido*. Passando poi negli strati più superficiali, questi elementi si schiacciano ancora più d'alto in basso, in modo cioè che il loro diametro maggiore sia parallelo alla superficie libera dell'epitelio. Il loro protoplasma è trasparentissimo, il nucleo lenticolare e più o meno alterato, i limiti cellulari non ben distinti.

È importantissimo il conoscere come questi elementi cellulari stieno riuniti fra di loro e come poi l'epitelio aderisca saldamente al tessuto che riveste.

Dapprima credendosi che la membrana di queste cellule fosse liscia, omogenea, come in genere sono quelle di tutte le cellule, si pensava che vi fosse tra le cellule una sostanza intermedia, una specie di cemento che le saldasse. Quando nel 1863 Schrön (1) richiamò l'attenzione degli istologi su certe striature che offre la

(1) Giornale di Moleschott, vol 9.

membrana cellulare, specialmente negli strati medii e profondi dell'epidermide e degli epitelii pavimentosi stratificati, alle quali striature diede il significato di *poricanali* che, attraversando la membrana cellulare, metterebbero in diretta comunicazione il contenuto di una cellula con quello delle cellule vicine. Quasi subito dopo (nel 1864) M. Schultze (1) e Bizzozero (2) con procedimento diverso essendo arrivati ad isolare le cellule epiteliche, dimostrarono come la striatura della membrana scoperta da Schrön non fosse dovuta all'esistenza di poricanali, ma a numerosi prolungamenti o ciglia che servono ad unire una cellula coll'altra. Secondo Schultze, le ciglia di due cellule vicine si ingranano tra loro disponendosi a guisa dei peli di due spazzole applicate e compresse l'una contro l'altra. Se non che in seguito (1870) Bizzozero (3), migliorando il metodo di preparazione e servendosi di forti ingrandimenti (obbiettivi ad immersione), osservò come le cellule non sieno ad immediato contatto fra di loro, ma separate da uno spazio il quale è attraversato dalle ciglia anzi notate, le quali vanno dalla superficie di una cellula alla superficie corrispondente delle cellule vicine. Osservando poi attentamente gli spazî attraversati dalle ciglia si nota che queste, a metà circa del loro decorso, presentano un punto di ingrossamento al quale forse corrispondono le estremità saldate di due ciglia partenti da cellule vicine. Siccome le ciglia non sono a contatto fra loro, così fra le diverse ciglia si osservano spazî trasparenti alternantisi colle ciglia stesse, detti da Bizzozero *spazî intercigliari.* Questi spazî sono occupati da sostanza pallida, trasparente, che non si colora col carmino e coll'ematoxilina; vuol essere perciò distinta dalla sostanza che forma il protoplasma e le ciglia, la quale si colora. Da ciò di leggieri si comprende non solo il modo col quale le cellule del tessuto si mantengono fra di loro connesse, ma ancora come nel tessuto epitelico si abbia, la mercè di questi spazî intercigliari, un sistema di canali pei succhi nutritizii, che sostituisce perfettamente l'intricato sistema di vasi i quali irrorano gli altri tessuti. Ora da alcuni, e specialmente da Lott e da Waldeyer, si nega questo modo di saldamento delle ciglia e l'esistenza degli spazî inter-

(1) *Virchow Arch.*, vol. 30.
(2) *Annali universali di Medicina*, 1864.
(3) *Sulla struttura degli epitelii pavimentosi.* — Memoria letta all'Istituto Lombardo.

cigliari. Il primo in un suo lavoro, *Sulla fina struttura degli epitelii*, ecc. (1), così si esprime: « L'opinione di Bizzozero, che le ciglia di due cellule vicine si connettano colle loro estremità libere e a questo modo formino una rete capillare intercellulare pei succhi nutritivi, basa su di *una interpretazione erronea di alcune figure.* » Il secondo si associa pure a questa opinione di Lott, scrivendo nello *Jahresbericht* di VIRCHOW, 1871, vol. I, pag. 16: « Io non posso accettare l'opinione di Bizzozero intorno alla connessione delle ciglia di due cellule vicine in modo da costituire una specie di rete capillare intercellulare. »

Io al contrario tengo preparati di epitelii e di epidermide, in cui *gli spazî intercigliari sono così dilatati, che con tutta facilità si può studiare il modo di connessione delle ciglia, constatare l'esistenza degli spazî intercigliari e l'esattezza dei fatti asseriti da Bizzozero.* In un modo evidentissimo poi lo dimostrano i pezzi di cute trapiantati sulle piaghe, in cui dopo 5 a 6 giorni dal trapiantamento, gli elementi cellulari del reticolo si ingrossano e lasciano fra loro spazî assai ampî (Vedi fig. 1.ª); con non minore evidenza li ho sempre constatati nei condilomi piatti ed acuminati, in vicinanza alle pustole di vajuolo, alle bolle di migliare, e anche nella epidermide e negli epitelii pavimentosi normali della mucosa orale e del glande. Io non aggiungo altro per confutare la gratuita asserzione di Lott e di Waldeyer, perocchè tutto si riduce alla bontà del metodo di indurimento e della preparazione, alla bontà e forza degli obbiettivi e alla sottigliezza delle sezioni. E a proposito del metodo di indurire i pezzi, ho veduto che trattando due porzioni di uno stesso pezzo (un condiloma) con una soluzione cromica e col liquido di Müller, mentre nel pezzo trattato con quest'ultimo si avevano spazî intercigliari ampî, evidentissimi; coll'acido cromico, e per alterazioni indotte nel protoplasma cellulare e nella sostanza pallida intercigliare, e pel coartamento del pezzo, gli spazî intercigliari erano più ristretti, offrivano qua e là vacui, e meno evidenti erano le particolarità loro.

Quanto al modo di connessione dello strato di cellule più profondo col tessuto connettivo sottoposto, sono non meno controverse le opinioni degli istologi. Alcuni vorrebbero che il saldamento tra epitelio e tessuto sottoposto si facesse per l'intermezzo di una

(1) *Centralblat*, 1871, N. 37.

vera membrana *(basement membranes)*. Altri darebbero allo strato jalino, che si osserva sotto l'epitelio, la significazione di una fluidificazione del connettivo che servisse a cementare l'epitelio col connettivo stesso. Lott ammette che le cellule più profonde degli epitelii pavimentosi hanno alla loro superficie inferiore un piede (Fuss), epperò le cellule di questo strato sarebbero semplicemente applicate alla superficie offerta loro dal connettivo sottoposto. Infine Ranvier (1) ammetterebbe un modo di connessione tutto proprio, fatto cioè da sottili prolungamenti o fibre che partono dal connettivo e che si insinuano negli spazî intercellulari dell'epitelio, i quali prolungamenti — egli dice — se è impossibile coi mezzi attuali scorgerli negli epitelii normali, vi sono però fatti patologici (pustole di vajuolo) in cui pel disassociamento delle cellule epiteliche, si ponno non solo vedere, ma riconoscere la loro natura e provenienza. Ma di questa opinione affatto erronea dirò più innanzi parlando delle pustole di vajuolo.

Già Kölliker nella terza edizione della sua *Istologia*, descrive come le fibre all'apice delle papille non terminino ad ansa, ma con estremità libera, per cui l'orlo della papilla offre una fina dentellatura, che si osserva bene anche nelle papille fresche, e in un modo spiccatissimo in quelle trattate coll'acido acetico, ma qui l'autore le crede prodotte da un increspamento dello strato omogeneo con cui termina la papilla. — Io, in un breve cenno sulle alterazioni patologiche offerte dalla cute dei pellagrosi (2), aveva notato come il reticolo malpighiano alla sua superficie che guarda il corion, e specialmente verso l'apice de' suoi infossamenti negli spazî interpapillari, mostrasse una fina dentellatura. In seguito studiando i condilomi, gli innesti epidermici, le pustole di vajuolo, la cute di rana portante soluzioni di continuità in via di cicatrizzazione, non che la cute umana normale e la mucosa della cavità orale e specialmente del glande, ho potuto convincermi, che, contrariamente a quanto asserisce Lott, la superficie inferiore delle cellule più profonde degli epitelii pavimentosi stratificati (eccetto la cornea) mancano affatto della piastra a piede (Fussplatten) e in sua vece *si osservano ciglia assai sviluppate, le quali si insinuano in corrispondenti dentellature dello strato jalino che sta immedia-*

(1) *Nouveau dictionnaire de Médicine et de Chirurgie*, pag. 695.
(2) *Giornale delle malattie cutanee*, giugno 1870.

tamente sotto (Vedi fig. 2.ª). Nella cornea mancano queste dentellature alla superficie inferiore delle cellule più profonde, e l'apparenza del piede mi sembra che si possa a questo modo spiegare: Le cellule più profonde appoggiando su una superficie piana (a differenza di tutti gli altri epitelii pavimentosi stratificati) hanno tutti i punti della loro superficie inferiore ad un medesimo livello; ora, se questa superficie inferiore si osserva di fronte apparirà pallida, trasparente; ma se si osserva di profilo, come su di una sezione ottica, si appaleserà sotto forma di un orlo splendente, marcatissimo, precisamente come quando si osserva una lastra di vetro per la sua faccia e appare trasparente, pallida, o per la costa e allora si presenta come un orlo spiccatissimo. Lott esaminava gli elementi dell'epitelio corneale per dilacerazione; ma in sezioni estremamente sottili di cornea di coniglio, io durava fatica a persuadermi dell'esistenza di questa particolarità che spiccatamente osservava nei punti ove la sezione era abbastanza grossa. — Lo stesso fatto si osserva anche nelle cellule endoteliche, le quali vedute di fronte appajono pallide, mentre di costa appajono spiccatissime. Ma ciò non avviene certamente negli altri epitelii pavimentosi stratificati.

In alcune finissime sezioni di cute di rana, ho veduto staccato accidentalmente lo strato jalino dall'epitelio e isolato dal connettivo; in tal caso si mostrava dentellato in ambedue le superficie, e le dentellature della superficie superiore corrispondevano esattamente agli infossamenti lasciati dalle ciglia delle cellule epiteliche che vi si applicavano.

Il non colorarsi questo strato jalino col carmino e coll'ematoxilina a differenza del protoplasma e delle ciglia, mi fa credere che esso debba essere una dipendenza del connettivo e non parte delle cellule più profonde dell'epitelio, come vorrebbero alcuni. La cosa avviene diversamente se si indurisce il pezzo con una soluzione di acido cromico a un mezzo per cento, perocchè allora la superficie inferiore delle cellule più profonde dell'epitelio non offre più le ciglia, lo strato jalino coartato e schiacciato contro la superficie inferiore dell'epitelio sembra una dipendenza di esso. Ma se si confrontano le sezioni ottenute da porzione dello stesso pezzo indurito col liquido di Müller, o mediante il solo congelamento, le ciglia della superficie inferiore dell'ultimo strato di cellule appaiono spiccatissime e assai sviluppate. E mentre in questo caso non

si colora mai lo strato jalino, nè le fibre connettive del derma; quando il pezzo fu trattato coll'acido cromico si colora intensamente lo strato jalino, che a guisa di nastro rosso circonda la superficie inferiore dell'epitelio e sembra mandar prolungamenti fra le cellule epiteliche, le quali assai difficilmente e assai poco si colorano col carmino e coll'ematoxilina. Ciò dipende con quasi certezza dall'azione troppo coartante dell'acido cromico; basta diffatti usare soluzioni assai deboli per ottenere quasi le stesse imagini, che si hanno adoperando, come mezzo di induramento, il liquido di Müller o il semplice congelamento. E questa, io penso, sarà forse la ragione della diversità dei rilievi ed interpretazioni, e dell'ammettere, come fa Lott, che le cellule dello strato profondo abbiano in *tutti* gli epitelii pavimentosi una specie di piede. Nell'articolo sulla *Cute* di Biesiadecky inserito nell'*Handbuch der Lehre von den Geweben,* ecc., di STRICKER, 1871, trovo descritta esattamente la fina dentellatura con cui termina lo strato omogeneo verso il reticolo, il quale offre alla sua superficie inferiore dentellature che corrispondono alle precedenti, e perciò viene confermato il fatto. L'ufficio di queste ciglia della superficie inferiore dell'epitelio così sviluppate, è senza dubbio quello di stabilire una salda aderenza fra esso e il tessuto connettivo sottoposto.

Fin a questi ultimi tempi si credeva che i tessuti epiteliali fossero privi non solo di vasi, ma anche di nervi, quando nel 1866 Cohnheim *(Centralblat,* N. 16) e Hoyer *(Müller Arch.),* studiando il modo di terminazione dei nervi nella cornea, dimostrarono mediante trattamento col cloruro d'oro, come dalla rete nervosa che sta sotto l'epitelio si spiccano filamenti nervosi sottili, che si insinuano tra le cellule epiteliche raggiungendo gli strati superficiali. Più recentemente Langerhans di Berlino, applicando il metodo di Cohnheim alla pelle, trovò come anche qui dalle papille si spingano filamenti nervosi, che si insinuano fra le cellule epiteliali, e ramificandosi per entro all'epitelio, lasciano nel punto, ove si spicca un ramo laterale, degli ingrossamenti triangolari assai colorati dal cloruro d'oro ridotto, i quali, secondo Langerhans, dovrebbonsi tenere per cellule nervose.

Riproduzione degli epitelii pavimentosi stratificati.

Quando si cominciò ad applicare il microscopio allo studio dei tessuti normali e patologici, dominando allora assolutamente la

teoria di Schwann e di Schleiden, si ammetteva che gli elementi epitelici si formassero liberamente da un blastema amorfo, nel quale, depositandosi e raggruppandosi i granuli contenuti, questi venissero a comporre il nucleolo e nucleo della futura cellula, intorno ai quali depositandosi nuovi granuli, si formassero la membrana e il contenuto cellulare. Così in caso di ferita interessante lo spessore della cute, tra le labbra di essa si vedeva raccogliersi un liquido dapprima limpido, che poi si faceva torbido (linfa plastica) organizzandosi in elementi epidermici. Questa (formazione libera) era l'unica maniera di produzione degli elementi cellulari conosciuta e ammessa, che perciò valeva tanto per gli epitelii, quanto per ogni sorta di tessuto organico. Ma in seguito, per opera di Kölliker (1844), di Reichert e Remack (1852) coi loro studî sullo sviluppo degli organi per scissione degli elementi embrionali, cominciarono a sollevarsi le prime obbiezioni alla teoria precedente, la quale per opera di Virchow fu nel 1850 interamente proscritta, dimostrando egli possibile soltanto la formazione continua, cioè dagli elementi preesistenti, e riassumendo la sua teoria nel motto: *« Omnis cellula e cellula. »* Secondo Virchow e i suoi seguaci le cellule epiteliali potrebbero svilupparsi tanto per scissione delle preesistenti, quanto dalle *cellule indifferenti* del tessuto connettivo. Quest'ultima opinione fu tostamente adottata, sì perchè spiegava molto bene la formazione delle cellule epiteliche negli epitelii stratificati, sì perchè ebbe poscia un punto di appoggio nella scoperta di Reklinghausen delle cellule semoventi del tessuto connettivo. Queste cellule, per la loro contrattilità, passerebbero dal connettivo sottostante nell'epitelio, ove a contatto colle cellule epiteliche subirebbero l'*infezione epitelica*.

Senonchè gli studî embriologici dimostrando che gli elementi di ciascuno dei tre foglietti della blastodermica non possono trasformarsi l'uno nell'altro, contraddicono a questa opinione sullo sviluppo dell'epitelio dal connettivo.

Non è mia intenzione di tessere qui una circostanziata storia delle teorie che furono ideate ed ammesse intorno alla riproduzione degli epitelii; onde, tralasciando di dire delle più lontane, siccome quelle che in parte non furono poi confermate, e in parte trovate affatto erronee, mi limiterò ad accennare soltanto agli studî più recenti. Tra questi troviamo prima gli studî di Arnold

Sulla rigenerazione dell'epitelio (1), coi quali l'autore se non ammette l'antica teoria della formazione libera, si avvicina ad essa così tanto da lasciar imaginare qualche cosa di simile. Diffatti, secondo Arnold, l'epitelio si rigenera per mezzo di una massa finamente granulosa, che, in vicinanza all'epitelio rimasto, si trasforma in una sostanza di aspetto vitreo, in protoplasma, che poi si divide in campi e piastre di larghezza doppia e fin decupla delle normali cellule epiteliche. Queste piastre dividonsi in pezzi più piccoli, in cui appajono dei corpuscoli splendenti (nucleoli), intorno a cui appajono più tardi i contorni del nucleo. Queste linee diventano più nette, mentre la sostanza omogenea delle piastre, dapprima alla periferia e poi dappertutto, si trasforma in una massa finamente granulosa dopochè anche la sostanza del nucleo ha acquistato aspetto più granuloso. Secondo Arnold, quindi, parrebbe che avesse luogo una emissione di sostanza protoplasmatica finamente granulosa, la quale si organizzerebbe in cellule epiteliche. In seguito videro la luce i lavori di Wandsworth ed Eberth, di Hoffmann e di Heiberg, i quali tutti, come Arnold, nei loro studî sulla rigenerazione dell'epitelio, si giovarono della cornea di rana, siccome la più opportuna per l'osservazione diretta, o di quella del coniglio perchè meglio si prestava a sezionarsi. Or ecco a quali risultati sono giunti. Wandsworth ed Eberth (2) staccavano l'epitelio dalla cornea della rana col collodion o col coltello ed esaminavano poi la cornea di solito col nitrato d'argento. — Essi riguardano la sostanza granulosa di Arnold come dipendente da circostanze accidentali (secreto congiuntivale) e precipitato del nitrato d'argento sulla superficie della sostanza propria della cornea, e ritengono, invece, che le nuove cellule si formino per scissione delle cellule epiteliche preesistenti. Infatti, all'orlo dell'epitelio antico le cellule appajono 2 o 3 volte più grosse delle normali. Queste cellule talora contengono due nuclei, tal'altra un nucleo di grossezza normale, ed un altro rappresentato da un nucleolo circondato strettamente dal contorno nucleare. L'epitelio cresce per le grandi cellule a due nuclei, che appajono al margine ed anche tra le vecchie cellule. — Esportando con un coltello in una cornea tutto l'epitelio lasciando solo un'isola

(1) *Virchow Arch.*, vol. 46.
(2) *Virchow Arch.*, vol. 51, pag. 361.

centrale, questa ingrandisce, anche quando si tenga indietro la crescita periferica d'epitelio, e manda dei prolungamenti, che variamente si anastomizzano fra loro. In alcune cellule si possono contare fino 5 a 6 nuclei. Ponno vedersi anche dei pezzi di questi prolungamenti, che sono del tutto divisi dagli altri e crescono da sè. — Lo stesso si ha nei conigli e cavie, cui si esportano col coltello anche le lamine più superficiali della cornea.

Secondo F. A. Hoffmann di Berlino (1) le piccole perdite di sostanza dell'epitelio della cornea guariscono per ciò, che nuove cellule epiteliali vengono fornite dalle cellule preesistenti, le quali mandano dei prolungamenti, che si insinuano fra le cellule vicine, e, dilatandosi, appajono come poligoni più piccoli tra i grossi poligoni preesistenti. Questi prolungamenti vengono inviati dalle cellule degli strati profondi in quelle dei superiori; i prolungamenti si ingrossano a formare nuove cellule dove meno sono compresse, sicchè talora questo ingrossamento succede vicino alla cellula da cui parte, talora lontano. Probabilmente i nuclei si moltiplicano per scissione. — L'autore non potè constatare le idee di Arnold sul protoplasma finamente granulare, nè dimostrare che le cellule derivino dai corpuscoli connettivi fissi, o semoventi, o dai nervi. Abbiamo infine il lavoro di Heiberg. Egli ritiene che l'epitelio corneale della rana si riproduca per moltiplicazione delle cellule epiteliali preesistenti (come Eberth). Nelle cellule neoformate dell'orlo epiteliale si ponno osservare lentissimi movimenti. Manca la sostanza granulosa di Arnold. L'autore tende ad ammettere una formazione libera del nucleo nell'interno delle cellule.

Quanto all'opinione di Arnold, il quale dà grande importanza alla sostanza finamente granulosa, per mezzo della quale l'epitelio della cornea si riprodurrebbe, io mi associo interamente a Wansworth, Eberth, Hoffmann e Heiberg, considerando la sostanza granulosa, nei pochi casi in cui esiste, come prodotto accidentale, e negando ad essa ogni importanza, perocchè manca affatto il più delle volte. Nelle numerose esperienze che nel corso di due anni io feci sulla cornea delle rane, ho potuto constatare alcuni fatti, che concordano perfettamente con quelli di Wandsworth ed Eberth, e che deduco dalle mie annotazioni e dall'osservazione dei principali preparati, che ancora conservo, non trovando opportuno —

(1) *Virchow Areh.*, vol. 51, pag. 373.

per amore di brevità — il trascrivere dettagliatamente ciascuna esperienza.

Esportata dal centro della cornea di alcune rane una porzione più o meno grande di epitelio, raschiando colla punta del coltello fino a che, per lo scroscio particolare che si sente, si ha la certezza di essere giunti sul tessuto proprio della cornea, e poi ripulita la superficie della soluzione di continuo con un pennello intinto in un liquido indifferente, poneva le rane in un vaso e le lasciava per varie ore o giorni, secondo la stagione. Esaminando le cornee in liquido indifferente dopo diverso tempo, sempre però prima che la soluzione fosse interamente riempita da nuovo epitelio, ho constatato:

1.° Che tra gli elementi cellulari, che costituiscono i margini della ristrettasi soluzione di continuo, si osservano costantemente numerose cellule epiteliche ingrossate, le quali contengono talora un grosso nucleo in via di scissione, e più spesso due, tre, quattro e perfino, in un caso, otto nuclei già scissi (Vedi fig. 3.ª, *a, b, c, d*).

2.° Che coll'isolamento più volte ottenuto, o per caso nella preparazione o ad arte con liquidi maceranti e colla dilacerazione, si è tolto il dubbio che si trattasse di due elementi schiacciati l'uno contro l'altro, anzichè di un solo elemento con varî nuclei risultanti da scissione.

3.° Che coll'imbibizione in carmino ed ematoxilina si è escluso l'altro dubbio, se cioè la linea di divisione del nucleo in via di scissione fosse dovuta a vacuoli esistenti nel protoplasma nucleare.

4.° Si è infine constatato coll'isolamento che alcune cellule ad un sol nucleo, invece di avere la forma d'un poligono, come appajono le cellule della cornea di rana, sono ovali ed offrono ad una estremità un prolungamento o coda più o meno lunga e sottile (vedi fig. 3.ª, *e*); prolungamenti questi che talora si vedono sporgere dall'orlo epiteliale della soluzione di continuità (Vedi fig. 3.ª, *f*). Parebbe quindi che queste cellule fossero il risultato di una vera scissione cellulare di recente avvenuta.

Io però non ho limitato le osservazioni soltanto agli animali inferiori, ma le estesi anche agli animali superiori e all'uomo stesso, valendomi, in questo studio sulla produzione delle cellule epiteliche, di cuti umane normali freschissime, e delle mucose di quelle parti, ove la desquamazione è assai attiva (mucosa della

cavità orale), specialmente per chiarire il modo con cui i desquamantisi epitelii fisiologicamente si conservano. Mi valsi ancora dell'esame di condilomi, in cui per la rapida e forte ipertrofia del reticolo malpighiano si ha una produzione di cellule epiteliche superiore alla normale. Infine, per la riproduzione di parti distrutte del tessuto epitelico, mi valsi dell'esame di soluzioni di continuo artificialmente praticate nella cute delle rane, dell'esame dei margini di piaghe in via di cicatrizzazione, e per ultimo degli innesti epidermici.

Esaminando la cute e le mucose normali della bocca e del glande, quasi in ogni sezione verticale ho trovato negli strati profondi e medii dell'epitelio cellule col nucleo in via di scissione e cellule con due nuclei, il numero delle quali è sempre maggiore nella mucosa del cavo orale tanto nell'uomo, come nel cane ed altri animali. La moltiplicazione per scissione l'ho pure constatata in molti condilomi piatti e acuminati, che ebbi l'opportunità di esaminare. Ma qui se talvolta è abbondantissima (come osservai in un caso di condiloma del prepuzio e del glande e in qualche altro), tal'altra è invece in piccolo grado e non si può dire sufficiente per dare da sola quella rigogliosa produzione di cellule epidermoidali che si osserva; tranne che si volesse imaginare che alla scissione del nucleo succedesse rapidamente la scissione della cellula, ciò che non sembra verosimile.

Per questi studî pareva che la quistione riguardante la produzione nella vita extra-uterina delle cellule epiteliche — una delle più discusse nella fisiologia e nella patologia — fosse risolta, e dai più, in questi ultimi tempi, si ammetteva che le cellule epiteliche non si potessero sviluppare che da cellule epiteliche preesistenti. Quando il prof. Biesiadecky trasse l'attenzione su alcuni corpi a figura irregolare, che nei preparati ad acido cromico appaiono tra le cellule epiteliche ed epidermiche (in picciol numero nei tessuti normali, in maggiore in alcuni patologici), e che non sarebbero altro che cellule semoventi provenienti dal connettivo sottoposto e destinate a trasformarsi in cellule epiteliali perfette. Si avrebbe, quindi, una provenienza diretta delle cellule epiteliche dalle connettive. Ecco in breve le osservazioni del Biesiadecky: Nella cute di braccia amputate indurita nell'acido cromico e alla superficie palmare delle dita, trovò (su sezioni finissime) tra le cellule dello strato di Malpighi dei corpi fusiformi che presentano i caratteri delle

cellule connettive e che originano dal corion, col quale si vedono stare ancora connessi. Questi corpi fusati si riscontrano in maggior numero nelle infiammazioni della cute, nell'eczema, nell'erpete zoster, ma, più che altrove, nei condilomi, e specialmente nei condilomi acuminati, in cui si ha una viva ipertrofia del reticolo malpighiano, prodotta tanto dal segmentarsi delle sue cellule che dalla trasformazione delle numerose cellule connettive che stanno fra esse e la superficie del corion.

Egli quindi attribuisce a questi corpi fusati la parte principale nella riproduzione delle cellule epiteliche.

In seguito il Biesiadecky pubblicava un'altra Memoria (1) che pure in sunto trascrivo: Secondo Biesiadecky (il quale in rane curarizzate leggermente applicava una goccia di collodio sul margine libero della membrana natatoria, in modo da bagnare sopra, sotto e l'orlo, e strappava dopo alcune ore la vescicola formatasi), il processo di riproduzione si fa in questo modo:

1.° Se sul corion rimane il più profondo strato epitelico, questo il più delle volte è allontanato dall'essudato; talora invece le sue cellule si trasformano in cellule epiteliali più complete.

2.° Se venne allontanato l'intero strato mucoso, dopo cinque ore ha luogo stasi infiammatoria, e alla sesta emigrano i globuli bianchi dai vasi, e, attraversando il tessuto, vengono alla superficie; qui dopo molti movimenti si appiattiscono, si acquietano, diventano trasparenti con un nucleo ovale, e dopo dodici ore sono già trasformati in uno strato epitelico. Questo viene portato più in alto da altre cellule semoventi che seguono le prime e vanno a costituire altri strati inferiori.

3.° Se vi ebbe stasi estesa, il tessuto passa a necrosi e viene eliminato.

Queste idee del Biesiadecky furono ben presto divise da molti altri, e, qui da noi, specialmente dall'Amabile di Napoli, il quale, in un suo lavoro sugli innesti epidermici, fa derivare l'epidermide nuova dalle cellule semoventi.

Allo scopo di determinare l'esattezza dell'osservazione del Biesiadecky e di tener dietro allo sviluppo degli elementi epiteliali, ho istituito una serie di esperienze ed osservazioni sulla cute e mucose normali, sui condilomi, sulle pustole di vajuolo e sugli

(1) Wien. Sitzgsbericht 1870. Aprile, LXI, Heft IV, Mat. nat. Classe, pag. 441.

innesti, ecc. Dapprima trattando un condiloma piatto con una soluzione di acido cromico a 1|2 per 100 (corripondente a 2 per 100 di bicromato di potassa, che sotto forma di liquido di Müller, si adopera comunemente per la conservazione e indurimento dei pezzi), ottenni in sottili sezioni verticali numerosi e spiccatissimi i corpi fusiformi di Biesiadecky. Se non che, scorgendo non poco alterato il tessuto, mi venne il sospetto che fossero un prodotto artificiale del reagente, e che essi non esistessero realmente nel vivo. Per decidere quindi la quistione doveva adoperare altri e migliori metodi di indurimento. Il bicromato di potassa e l'acido osmico esperimentati, li ho dovuti lasciar da parte, perocchè mentre il primo non dimostrava, il secondo dimostrava così bene, quasi come l'acido cromico, i corpi descritti dal Biesiadecky. E non potendo ottenere tagli finissimi su pezzi freschi, ho adottato l'espediente di indurire le parti appena tolte agli ammalati in una miscela frigorifera, che portasse la temperàtura a quattro o cinque gradi sotto lo zero. Come è noto, non vi ha miglior metodo di questo per indurire le parti, conservando loro i caratteri che presentano durante la vita. Ora, operando a questo modo, trovai bensì in qualche caso tra le cellule del reticolo malpighiano delle cellule che al particolar modo di rifrangere la luce, alla irregolarità delle forme, alla grandezza, si dovevano considerare come cellule semoventi, ma sempre in piccolissimo numero e sparse senza regolarità tanto negli strati superficiali, quanto nei profondi, e non mai ho potuto constatare l'esistenza dei corpi fusiformi di Biesiadecky ancora uniti col corion da cui derivano. Ed anzi lo strato profondo del reticolo malpighiano si presentò generalmente costituito da ben conformati elementi epidermoidali e nettamente deliminati verso il corion sottoposto.

Con questi esami comparativi ho potuto convincermi che l'acido cromico altera non poco gli elementi del reticolo malpighiano. Per esso il nucleo è reso più spiccato e spesso raggrinzato; il protoplasma cellulare è reso trasparente, mentre i margini cellulari appaiono spiccati, a doppio contorno e come addensati. Il coartamento del pezzo, in seguito a questo trattamento coll'acido cromico, fa sì che i margini cellulari addensati di due elementi vicini vengano portati l'uno contro l'altro, diminuendo l'ampiezza degli spazî intercellulari e intercigliari, e ciò avviene in modo più manifesto negli elementi del reticolo situati più profondamente, sì

perchè più giovani e dilicati, sì perchè qui vi sono più stipati; negli strati più alti, poi, le ciglia non si discernono bene, e in luogo di spazî intercigliari normali si hanno vacui irregolari. Siccome poi le sezioni, dopo l'indurimento coll'acido cromico, si colorano con gran difficoltà e irregolarmente (colorazione delle fibre connettive, dei margini cellulari addensati più che del nucleo) si avrà maggiore dove corrispondono i margini cellulari stipati e avvicinati, e da ciò l'apparenza di corpi fusiformi tra cellula e cellula, specialmente negli strati inferiori del reticolo dove gli spazî intercellulari, essendo strettissimi, più facilmente i margini di due cellule si schiacciano l'uno contro l'altro. Identici risultati, quanto ai corpi fusiformi di Biesiadecky, ottenni dall'esame della cute in vicinanza alle pustole di vajuolo, della cute e mucose normali freschissime trattate cogli stessi metodi per fare un esame di confronto. La prova più evidente l'ebbi in due condilomi acuminati ultimamente esaminati, in cui ho constatato l'esistenza dei corpi fusiformi di Biesiadecky assai numerosi in porzioni di condiloma trattato con soluzione cromica a un mezzo per cento; mentre mancavano in tre altre porzioni degli stessi condilomi trattate con soluzione cromica ad un quarto per cento, col liquido di Müller e col semplice congelamento.

Per le quali cose io sono indotto a credere che i corpi fusiformi di Biesiadecky, anzichè esistere realmente nel vivo, non sieno altro che un prodotto artificiale dell'acido cromico con cui egli usa indurire i pezzi da sezionare. Dalle osservazioni stesse sui condilomi si può ancora dedurre che in alcuni, ove l'ipertrofia del reticolo era in grado elevato (attiva produzione di cellule), mancavano affatto le cellule semoventi tra le epiteliali; in altri vi erano in numero relativamente piccolo; mentre in altri, ove l'attività produttiva era certamente minore, vi erano numerose cellule semoventi tra le epiteliali, ma in questo caso il condiloma era nel vivo umettato da copioso secreto mucopurolento.

Quando poi esistevano le cellule semoventi, erano riconoscibili ai loro nuclei e sparse senza regolarità, tanto negli strati superficiali che nei profondi del reticolo; oltracciò non presentavano, per ciò che spetta alla loro forma, alcuno stadio di transizione alle cellule epidermoidali vere. Non vi sono quindi, a mio credere, validi argomenti per ammettere una diretta dipendenza di sviluppo dell'epidermide dal corion. La presenza poi di cellule se-

moventi nell'epidermide in casi di infiammazione della pelle o anche di semplice irritazione meccanica (nei condilomi), non fa certo meraviglia quando si pensa che questo fatto è frequentissimo negli epitelii pavimentosi stratificati così affini per sviluppo e per struttura coll'epidermide.

Lott ultimamente pubblicava un lavoro *Sulla fina struttura e sulla rigenerazione fisiologica degli epitelii e specialmente della cornea* (1), in cui espone idee affatto nuove. Secondo Lott, « Lo strato più profondo dell'epitelio corneale è formato dalle così dette Fusszellen (Rollet). Queste devono il loro nome alle così dette *Fussplatten*, le quali sono piastre sottili, fortemente rifrangenti la luce, che stanno alla superficie inferiore della cellula e che ne costituiscono una parte essenziale. Le piastre di fronte sono poligone, di diversa grandezza, ed, unite, formano un mosaico a contorni spiccati. Viste di profilo appaiono come orli chiari a contorni decisi; unite fra di loro appaiono come un orlo fino più o meno oscuro, che sembra dividere l'orlo anteriore della cornea dallo strato epiteliale più profondo, della grossezza di 1 o 2 μ. Le Fusszellen possono distinguersi in quattro tipi: 1.° *Globose;* quasi riempiute da un nucleo globoso e grossolanamente granuloso. 2.° *Cilindriche;* che si distinguono dalle antecedenti solo per una maggior altezza e per un nucleo più lungo che sta nel mezzo della cellula o un po' più sopra. 3.° *Claviformi;* più alte che le cilindriche, coll'estremità superiore ingrossata e nucleata. La superficie inferiore dell'ingrossamento superiore, e le superficie laterali della sottile sezione inferiore sono palesemente faccettate. 4.° *Peduncolate;* nelle quali l'ingrossamento superiore è di molto esteso in larghezza, mentre la restante parte di cellula è sottile; solo immediatamente al disopra delle Fussplatten il peduncolo è ancora un po' grosso. Oltre a queste quattro forme, che presentano tra loro tutti gli stadi di passaggio, scorgonsi ancora delle Fussplatten che portano un piccolo ammasso anucleato di protoplasma, le quali Lott chiama *cellule rudimentali*, perchè esse, secondo lui, non sono che cellule peduncolate, in cui si è rotto il peduncolo, e perchè ancora, dopo ciò, con ulteriore sviluppo si trasformano nelle cellule del primo tipo. La parte superiore di una cellula peduncolata distaccatasi dalla cellula rudimentale diventa una cellula del secondo ed anche del terzo strato

(1) *Centralblat*, 1871, n. 37.

dell'epitelio. Le cellule perciò del secondo e del terzo strato provengono direttamente dalle Fusszellen che per la pressione che ricevono dal basso arrivano finalmente alla superficie, ove vengono eliminate. Lo strato delle Fusszellen devesi perciò considerare come strato di formazione. Analoghi rapporti (dice Lott) osservai anche in tutti gli altri numerosi epitelii che io ho esaminato, e per verità non solo negli epitelii pavimentosi stratificati, ma anche negli epitelii cilindrici vibratili.

È questa una maniera tutta speciale di spiegare la produzione degli elementi epiteliali; e io non credo d'aver bisogno di ribatterla, perchè dopo avere dimostrato che il piede delle cellule più profonde della cornea devesi ad un mero effetto ottico, e dimostrato ancora che esso non esiste in tutti gli altri epitelii pavimentosi, non si trova ragione per dare a questo *piede* così grande importanza nella produzione delle cellule epiteliche, come fa Lott; il quale non si cura di far parola della scissione che da tutti si è constatata.

Trapiantazione cutanea sulle piaghe.

Fu il dottor Reverdin il primo che imaginò la trapiantazione di piccoli pezzi di epidermide sulle piaghe in piena granulazione, e che dimostrò come con questo mezzo si acceleri non poco la cicatrizzazione della piaga. Egli operava in questo modo: Colla lancetta insinuata sotto l'epidermide di una regione sana esportava un lembo di epidermide comprendendo nello spessore del pezzo il reticolo malpighiano, siccome quello che costituisce la parte attiva dell'epidermide, indi lo applicava sulle granulazioni in modo che a queste corrispondesse la superficie del taglio, e manteneva in posto il pezzetto di epidermide con una listerella di cerotto. Egli ha osservato che quando l'esperienza riesce bene, il pezzo dopo alcuni giorni aderisce alle sottoposte granulazioni, vi rimane come inerte per qualche giorno, poi si desquama, e infine alla periferia dell'innesto comincia ad apparire un sottile velamento rossiccio, che ben presto si trasforma in bianca epidermide, che va man mano estendendosi sulla superficie della piaga.

Appena pubblicate le esperienze del Reverdin, vennero in Europa rinnovate, e in Italia, specialmente dal prof. Scarenzio, Mazzucchelli, Porta, Corradi, Pelizzari, Marcacci, Gannoni, Meri-

sani, D'Ambrosio, Amabile e dal De-Amicis. Il metodo di Reverdin venne diversamente modificato dai varî sperimentatori. Così il Tiddes si accontentava di trapiantare o disseminare poche cellule epidermoidali. Il Pellot invece trapiantò la cute in tutta la sua spessezza, ed egli faceva sempre un'incisione sulle granulazioni nel punto della trapiantazione; l'Amabile faceva l'escisione delle granulazioni. Scarenzio, Mazzucchelli, Porta si attennero al metodo di Reverdin. Il De-Amicis escide le granulazioni solo nelle piaghe atoniche per procurare, come egli dice, una superficie cruenta più acconcia al trapiantamento. Io non ho mai incise nè escise le granulazioni, poichè mi persuasi che il momento più favorevole per la cicatrizzazione e quindi pel trapiantamento, che la accelera, si è quando la piaga è in piena ed uniforme granulazione, ed in questo caso ogni operazione preliminare è davvero inutile.

Da molti si considerò l'innesto epidermico come una curiosità scientifica, più che un mezzo efficace per accelerare la guarigione delle piaghe. Costoro notano come la produzione di epidermide, misurata dall'ingrandimento dell'innesto, sia così lenta che ben poco tempo si guadagnerebbe, se non vi si rimediasse col moltiplicare il numero degli innesti su una stessa piaga; ma essi osservano che assai difficilmente il pezzo innestato fa coalito e si mantiene a lungo sulla superficie di granulazione, perciò ben di rado si riuscirebbe ad averne varii su una piaga. — Quanto alla poca utilità di questo trovato, io per mia propria esperienza osservai fatti che mi convincono del contrario. In un caso di piaga da scottatura estesa a tutta la superficie dorsale dell'avambraccio, in un altro di piaga, pure da scottatura, estesa a tutta la natica sinistra, applicai sei innesti per ciascuna, i quali dopo due giorni erano saldamente adesi alle granulazioni, e al 6.° o 7.° giorno, quando cominciarono a crescere, ho veduto destarsi nei margini della piaga una grande attività formativa, talche rapidamente si avanzavano, e al 12.° giorno dopo l'innesto, la piaga era ridotta alla metà grandezza di prima. In un modo non così spiccato lo osservai in quasi tutti gli altri casi, e anche in un caso di piaga cronica alla superficie interna della gamba sinistra per favorire la guarigione, della quale si erano tentati tutti i mezzi che l'arte insegna, ma alla fine non si otteneva che un lentissimo avanzamento dei margini, che di frequente si arrestava per molto tempo,

assumendo la piaga, senza causa nota, un cattivo aspetto; or bene, applicati tre innesti, la piaga si ridusse di molto e i pezzi innestati dopo due mesi hanno raggiunto un diametro di circa tre centimetri, mentre quando furono applicati avevano il diametro massimo di 3 a 4 millimetri. — Quanto alla difficoltà del coalito tra innesto e granulazioni ne trovo la spiegazione nel metodo che si usa. Generalmente si mantiene nei primi giorni fissato l'innesto con listerella di cerotto e questa fa adesione colla superficie libera dell'epidermide; ora, se si toglie la listerella prima che lo strato corneo siasi completamente distaccato o desquamato, in modo da distruggere l'aderenza col cerotto, si strappa quasi sempre con essa anche l'innesto, poichè l'adesione che esso ha fatto col tessuto di granulazione dopo 2 a 3 giorni è assai lassa; inoltre il cerotto desta abbondante suppurazione che mantiene raccolta sotto di esso, epperò il coalito fallisce il più delle volte. Si fu appunto in seguito a queste considerazioni che trovai molto utile il sostituire al cerotto una listerella di tela spalmata d'unguento, la quale nello stesso tempo che fa l'ufficio del cerotto, cioè protegge l'innesto, non ci fa incorrere nel pericolo di strapparlo quando, o per osservarlo o per pulire la piaga, si solleva la listerella che lo protegge, poichè essa non aderisce all'innesto. Tutti gli innesti che io ho fatti e che ho veduto fare da altri con questo metodo, fecero saldo coalito, e non fallirono se non quando per un accidente insorto si mutavano le condizioni della piaga. Sulla facilità del coalito hanno senza dubbio grande influenza le condizioni più o meno buone della piaga, ma anche la grandezza e lo spessore del pezzo trapiantato. In genere si può dire che i pezzi più piccoli (del diametro di 2 a 4 millimetri) colla massima facilità aderiscono e vi si mantengono, pezzi di 9 o più millimetri assai difficilmente fanno coalito. Quanto allo spessore è certo che bisogna comprendere anche porzione del derma, ma più l'innesto è sottile e più facilmente aderisce. In un caso avendo approfondato, a bello studio, la lancetta in modo da comprendere tutto lo spessore della cute, ho osservato che l'innesto ha fatto aderenza solo alla sua periferia, in cui vi erano margini sottili, ma dopo alcuni giorni si è staccato. È certo in ogni modo che, quando su una piaga hanno fatto aderenza uno o più pezzi di cute trapiantati, la suppurazione diminuisce assai, le granulazioni divengono più

belle, le condizioni della piaga insomma migliorano in modo evidentissimo, la cicatrizzazione è favorita e accelerata.

Gli è in base a questi fatti che io credo l'innesto o trapiantamento cutaneo un mezzo, di cui la chirurgia può giovarsi con grande vantaggio, e forse l'unico o almeno il migliore per condur presto a guarigione certe piaghe croniche, atoniche o di forma circolare con margini callosi, e specialmente quelle degli arti inferiori da varici in individui vecchi, cachettici; in una parola, tutte quelle che presentano condizioni sfavorevoli al regolare buon andamento della cicatrizzazione. Di somma utilità poi sono nei casi di vaste piaghe, che giunte a guarigione spontanea colla retrazione del tessuto cicatriziale porterebbero deformità, oppure esistendo già si vogliano guarire colla esportazione della cicatrice deforme, perocchè in ambedue questi casi con numerosi innesti la cicatrice si coarta assai poco e si evitano le deformità per retrazione di parti.

Riassumendo quindi l'innesto cutaneo sarebbe indicato:

1.° *In tutte le piaghe in piena ed uniforme granulazione, quando si voglia accelerare la guarigione;* in tali casi è di un effetto sicuro.

2.° *Nelle piaghe croniche, di individui vecchi o cachettici; in quelle da varici a margini callosi;* in questi casi si tenterà ripetutamente, cruentando anche la parte in cui si fa il trapiantamento, perocchè, se gli innesti vi attecchiscono, presto si migliorano le condizioni della piaga e presto comincia il lavorìo di cicatrizzazione.

3.° *Nei casi di piaghe vaste che colla cicatrice spontanea condurrebbero a considerevole retrazione delle parti.* In questi casi il numero degli innesti sia il maggior possibile, e i pezzi innestati sieno grandi.

4.° *Nelle piaghe esistenti su parti dure coperte da sola cute* (stinco della gamba). In queste piaghe, formandosi presto l'aderenza del fondo colle parti solide sottoposte, è impedito l'avvicinamento dei margini che avverrebbe per la graduale consolidazione e coartamento del tessuto di granulazione, onde essendo tolto questo mezzo naturale, cui si deve per la massima parte la cicatrizzazione, la piaga impiega grandissimo tempo a guarire. L'innesto in tal caso riescirebbe, come mezzo acceleratore, di grande vantaggio.

Nel corso di quest'anno ho potuto fare un numero abbastanza grande di trapiantamenti cutanei, e molti di essi, tolti a diverso tempo dopo l'applicazione, ho esaminati al microscopio. In generale ho osservato che dopo 36 a 48 ore l'adesione del pezzo trapiantato è avvenuta. In seguito, l'innesto per 3 a 4 giorni sembra mantenersi inerte, ma lentamente va desquamandosi negli strati superficiali del corneo; osservando infatti al microscopio quella sostanza che insieme al pus sta sulla listerella nel punto di essa applicato all'innesto, si vede composta per la massima parte di pus, ma anche di goccioline adipose e di squame epidermoidali. Quasi sempre al 5.° o 6.° giorno lo strato corneo e lo strato lucido di Oehl sono sollevati o totalmente scomparsi. Il De-Amicis dice che in alcuni casi è rimasto lo strato corneo dell'innesto perfettamente intatto. In tutti gli innesti da me esaminati non ne ho mai veduto uno, che, avendo fatto coalito e mandati germogli di epidermide dalla sua periferia, conservasse ancora intatto lo strato corneo. Un altro fatto che si osserva costantemente dal 3.° al 5.° giorno dopo il trapiantamento, è la colorazione rosso-oscura o bleuastra che assume l'innesto e che va dopo 1 a 2 giorni diminuendo gradatamente d'intensità. Costantemente poi ho constatato che dopo 3-5 giorni dal trapiantamento, il pezzo innestato si infossa, ma questo infossamento — come dimostrerò più innanzi — è apparente e relativo all'innalzamento del tessuto di granulazione che sta al dintorno del pezzo innestato.

Prima di parlare dei risultati da me ottenuti coll'esame microscopico, dirò di quelli ottenuti da altri. Per quanto io so, il primo che ha esaminato al microscopio gli innesti è l'Amabile di Napoli. Secondo l'Amabile (1) in sezioni perpendicolari di un pezzo di epidermide trapiantato su di una piaga e tolto dopo 5 giorni, si nota: nessuna sostanza intermedia fra il pezzo e le granulazioni carnee — il circolo è ristabilito — non si hanno moltiplicazioni cellulari del connettivo dermatico, eccetto le pareti dei vasi — lo strato di Malpighi alla periferia del pezzo innestato è disceso profondamente, ma nessuna proliferazione cellulare in esso è possibile notare, sebbene vi abbia espansione di nuova epidermide alla periferia. All'ottavo giorno: connettivo dermatico con maggior numero di cellule più sviluppate (specialmente vicino ai

(1) *Movimento Medico-chirurgico*. Napoli, 1871.

vasi), le cellule del reticolo sono cresciute di volume, ma *non proliferanti*, quindi si ha l'epidermide di maggior spessore. Si vedono cellule di pus fra lo strato lucido e il reticolo, e fra il primo e lo strato corneo, che, sollevato, va distaccandosi. Ciò accennerebbe ad un lavorìo flogistico, ma ad onta di ciò nessuna proliferazione di cellule, sebbene anche d'altra parte il reticolo alla periferia del pezzo innestato si sia spinto innanzi sulle granulazioni. E questa nuova epidermide veduta con maggior ingrandimento non mostra proliferazione di cellule, eccetto in due cellule dell'ordine più basso ove si vedono due nuclei, ed il connettivo immediatamente sottostante, ha cellule in tre punti così disposte (verticalmente) da lasciar credere che si dirigano verso l'epidermide nuova e vadano a costituirla. — Al quindicesimo giorno nota le stesse cose. L'espansione epidermica si avanza più sempre e non su una superficie uniforme, ma qua e là sprofondandosi nel sottoposto connettivo delle granulazioni, onde ne risultano le papille.

Il prof. De-Amicis di Napoli, col titolo: *Trapiantazione cutanea come mezzo di guarigione delle piaghe* — pubblicava in quest'anno un lavoro in cui esprime, quanto al modo di produzione della nuova epidermide, idee perfettamente eguali a quelle dell'Amabile, anzi teorizzando maggiormente vorrebbe provare che questa produzione di epidermide ha luogo soltanto per trasformazione dei semoventi. Egli difatti pensa che si debba tener conto di due momenti, cioè della proliferazione degli elementi trapiantati e dell'azione di contatto. La proliferazione si svolgerebbe negli elementi connettivali del derma, non prendendovi alcuna parte le cellule dello strato epiteliale. L'azione catalitica viene riconosciuta dall'autore considerando come un frammento piccolissimo si faccia punto di partenza di cicatrice, e la intende esercitata dagli elementi cellulari del frammento innestato nel pieno possesso dell'attività nutritiva e *riprodottiva*, i quali costituiscono così tanti centri di vitalità, che per azione di contatto risvegliano negli elementi anatomici della parte quell'attività germinale di che difettano. Concludendo, l'autore è proclive ad ammettere che il nuovo epitelio si generi dagli elementi connettivali.

Per l'esame microscopico io esportava l'innesto colla lancetta o colla forbice a cucchiajo in modo che sotto e all'intorno dell'innesto vi fosse un po' di tessuto di granulazione; applicava la superficie cruenta su un pezzo di carta, o su d'un tessuto già

indurito, mediante un po' di colla di pesce, per evitare l'accartocciamento del pezzo da esaminare e lo immergeva in una soluzione di acido cromico ad un terzo o ad un quarto per cento. In seguito, veduto che questo reagente alterava non poco il tessuto di granulazione, non che gli elementi epidermici giovani, mi attenni al metodo di indurire il pezzo col liquido di Müller e poi passarlo in una soluzione di bicromato di potassa al 3 per 100, quindi nell'alcool debole. Con questo metodo anche il tessuto di granulazione, assai dilicato, si conserva bene.

Le sezioni verticali di un pezzo trapiantato su una piaga e tolto dopo cinque giorni, mi dimostrarono che l'innesto comprendeva l'epidermide e lo strato papillare del derma. In questa sezione si scorge che gli elementi cellulari del reticolo malpighiano a ciascuna estremità di esso si protendono in basso sotto forma di prolungamenti insinuati tra il derma appartenente al pezzo innestato e il tessuto di granulazione. L'aderenza del pezzo trapiantato è fatta senza sostanza intermedia, e nel derma di esso scorgonsi vasi contenenti globuli rossi, ma non ho potuto stabilire se sieno in comunicazione coi vasi del tessuto di granulazione. Lo strato corneo è in buona parte desquamato. Gli elementi cellulari del reticolo sono ingranditi. Gli spazî intercigliari assai ampî. Tra queste cellule si osserva un abbondante numero di cellule semoventi, che nei pezzi trattati con acido cromico appaiono come corpi di figura irregolare, talora ovale o rotonda, a protoplasma trasparente contenente 2 o 3 nuclei piccoli.

Al sesto giorno ho osservato quasi le stesse cose; qui però era scarsissima l'infiltrazione delle semoventi tra le cellule del reticolo malpighiano, e invece si trovavano abbondantemente sparse nel tessuto del derma appartenente all'innesto. Le anse capillari delle papille appaiono assai dilatate, ma non contengono globuli sanguigni. L'epidermide comincia a crescere alla periferia ove si osserva qualche cellula a due nuclei.

Al settimo giorno l'epidermide nuova si è spinta innanzi sul tessuto di granulazione, il quale essendosi alzato oltre il livello del pezzo innestato, fa apparir questo come infossato. Lo strato corneo ancora aderente alla periferia dell'innesto, è sollevato, nel resto, da abbondante raccolta di pus. Le cellule del reticolo malpighiano sono assai ingrandite, con nucleo pure ingrossato, munito di 2 o 3 nucleoli. Gli spazî intercigliari sono ampî ed occu-

pati da abbondante numero di cellule semoventi, sparse tanto nel reticolo preesistente come nel neoformato. Si trovano elementi a due nuclei ben distinti in quasi tutte le sezioni fatte, in numero diverso, ma relativamente scarso.

Al decimo giorno, in sezioni verticali si scorge che il pezzo innestato comprende l'epidermide e buona parte del derma. Lo strato corneo manca per la massima parte. Il derma è limitato ai lati da due lunghissimi prolungamenti del reticolo, uno per ciascuna estremità (si noti che qui si studiano delle sezioni verticali), i quali si infossano tra derma e tessuto di granulazione l'uno contro l'altro, impartendo al derma racchiuso la figura di un cono avente l'apice smussato verso il tessuto di granulazione, la base verso il reticolo malpighiano. Gli elementi che compongono il reticolo sono assai ingranditi, hanno ciglia sviluppate, e ampî spazî intercigliari. Le cellule a due nuclei sono piuttosto scarse. Le cellule semoventi in scarsissimo numero si osservano specialmente alle due estremità del reticolo, ove si trovano avere ancora tutte 2 o 3 nuclei, e si osserva tra epitelio neoformato e tessuto di granulazione un limite ben netto. Queste cellule epiteliche neoformate, come quelle dello strato profondo del reticolo, sono più piccole e presentano, confrontate con quelle degli strati superiori, gli stessi rapporti che si hanno nel reticolo normale.

Al dodicesimo giorno trovai le stesse cose. In un caso trovai che la crescita dell'epidermide era maggiore del solito, ed essendosi sollevato il tessuto di granulazione, che sta ai lati dell'innesto, rivestito dall'epitelio neoformato, furono le superficie libere di quest'ultimo portate l'una contro l'altra del lato opposto, e poi, crescendo l'epitelio anche in ispessore, giunsero a toccarsi formando al disopra della superficie libera del reticolo, appartenente al pezzo primitivamente innestato, una cavità irregolarmente ovale, di cui la superficie inferiore era rappresentata dalla superficie superiore o libera del reticolo preesistente, e le superficie laterali e superiori, dalla superficie esterna delle due porzioni di reticolo neoformato. Del resto sono qui più scarse ancora le cellule epiteliche a due nuclei, scarse del pari le cellule semoventi, che si trovano quasi esclusivamente fra le porzioni di reticolo neoprodotto. In questo innesto esiste un pelo, il cui follicolo ha pareti assai ingrossate per viva produzione di cellule; il pelo appare inalterato.

Non sembrandomi sufficienti le esperienze fatte cogli innesti, ho praticato soluzioni di continuità di varia grandezza nella cute del ventre di molte rane, e dopo diverso tempo (anche quando era completamente rimarginata la ferita) esportava il pezzo di cute per esaminare direttamente i margini della ferita in via di cicatrizzazione, e dopo induriva il pezzo in soluzione cromica ad 1/4 per 100 o nel liquido di Müller, per poterlo sezionare. E qui pure ho constatato l'esistenza di cellule col nucleo in via di scissione e anche di cellule a due nuclei, ma in numero scarso relativamente alla crescita di epidermide. L'esame di porzione dei margini di una piaga da ferita alla coscia avviata alla cicatrizzazione, diede identici risultati; qui però le cellule a due nuclei erano in maggior copia.

Riassumendo i principali fatti che si osservano negli innesti cutanei, si può notare come tra pezzo trapiantato e il tessuto di granulazione non si osservi mai sostanza intermedia, mentre costantemente il reticolo malpighiano dalla periferia del pezzo innestato spinge entro il tessuto di granulazione lunghi prolungamenti; parrebbe quindi che il saldamento del pezzo trapiantato si faccia per queste propagini di nuova formazione del reticolo, le quali, a guisa di braccia insinuate tra il derma dell'innesto e il tessuto di granulazione, lo mantengono in posto. — Si può notare inoltre come il fenomeno della desquamazione e distacco dello strato corneo paja prodotto da un lavorìo flogistico e dalla conseguente infiltrazione delle cellule semoventi, le quali trapassano facilmente tutto il reticolo, ove gli spazî intercigliari sono ampî, ma giunti agli strati superficiali del strato corneo, non potendo più progredire, vi si accumulano e lo sollevano, finchè si distacca in totalità. — Infine si può notare come la crescita dell'epidermide alla periferia dell'innesto generalmente cominci al quinto o sesto giorno. Intorno al modo con cui questa crescita ha luogo, dalle esperienze istituite si può concludere:

1.° Che tanto negli innesti cutanei, quanto nelle piaghe in via di cicatrizzazione, sia artificialmente praticate nella cute delle rane o naturalmente esistenti nell'uomo, si riscontra sempre la moltiplicazione per scissione delle cellule epiteliche preesistenti rappresentata da cellule con nucleo in via di scissione o con due nuclei, esistenti anche nella porzione di epidermide cresciuta.

2.° Che il numero di queste cellule col nucleo in via di

scissione o già scisso, è sempre tale da non potersi attribuire soltanto ad esso tutto il processo di riproduzione.

3.° Che tanto per queste considerazioni, quanto per la mancanza di fatti positivi capaci di negare decisamente la trasformazione delle cellule semoventi in epiteliche (avvenga poi essa la mercè di un'azione così detta *catalitica*, o, come già da molto tempo disse Virchow, per *infezione epitelica delle cellule connettive indifferenti*), non si può in modo assoluto escludere questa trasformazione; ma non si può nemmeno da essa ripetere tutto il fatto della rigenerazione dell'epitelio, come oggidì si fa da molti.

Riassumendo infine ciò che spetta alla riproduzione e conservazione degli epitelii pavimentosi stratificati in genere, si può osservare che se per l'epitelio della cornea con quasi certezza si deve ritenere operata la rigenerazione per la sola scissione delle cellule epiteliali preesistenti; non così devesi ammettere per l'epidermide, quantunque e per la struttura e pel modo di sviluppo, si possa ritenere un tessuto assai affine all'epitelio corneale e in genere agli epitelii pavimentosi stratificati. Forse la ragione sta in ciò che nella cornea si hanno, anche nello strato più profondo, cellule ben conformate e grosse, mentre nell'epidermide e negli altri epitelii pavimentosi stratificati, lo strato di cellule più profondo è fatto da elementi piccoli, embrionali. Che per quanto riguarda la conservazione di questi epitelii nello stato fisiologico, pare che sia dovuta, per la massima parte, alla moltiplicazione per scissione delle loro cellule preesistenti. Che infine dove si ha una produzione di cellule epiteliali superiore alla normale (come nei condilomi), la moltiplicazione per scissione delle cellule epiteliali preesistenti, di cui si ha sempre qualche segno, non è sufficiente a spiegare per sè sola la rigogliosa produzione di cellule; tanto meno poi laddove avviene una rigenerazione vera del tessuto.

Alterazioni nutritive.

Le alterazioni nutritive si appalesano generalmente con modificazioni nella forma, nel volume, nella reciproca disposizione e nella composizione chimica degli elementi epiteliali. Io non mi fermo che su alcune di queste alterazioni, su quelle che ho potuto studiar bene.

In tutte le forme di vajuolo ho riscontrato, per quanto riguarda gli epitelii pavimentosi stratificati, un'alterazione tutta speciale. Studiando infatti le alterazioni cui vanno soggette le cellule epidermoidali nel vajuolo, ho osservato che l'epidermide da principio (stadio iperemico), laddove si formerà in seguito la pustola, è assai aumentata di spessore per un ingrandimento delle cellule che la costituiscono, le quali offrono, specialmente quelle del reticolo malpighiano, un protoplasma torbido, granuloso, rigonfiato e rammollito, probabilmente per assunzione di siero, che in questo periodo trasuda dai vasi capillari dilatati e congesti. A periodo più avanzato si osserva intorno al nucleo delle cellule del reticolo, così ingrandite, una zona trasparente delimitata alla sua massima periferia dal protoplasma cellulare, il quale offre un margine finamente dentellato; e questa zona trasparente va assumendo sempre dimensioni maggiori a spese del protoplasma cellulare, talchè, alla fine, in luogo della cellula si ha una vescicola, che nelle sezioni verticali sottilissime appare come un esile anello costituito dal protoplasma atrofizzato, e contenente il nucleo munito di nucleoli perfettamente normali per forma e volume. Il nucleo poi, rimanendo, in una sezione della vescicola, isolato e libero, il più delle volte esce lasciando completamente vuoto lo spazio limitato dall'anello. Questo fatto l'ho riscontrato costantemente nelle cellule del reticolo, laddove si va formando la pustola, e, dopo formata, si osserva anche negli elementi epidermoidali che circondano la pustola, ove si scorgono qua e là cellule quasi intatte, ma tra esse una rete a maglie circolari od elittiche, la quale rappresenta la sezione verticale delle cellule ridotte a vescicole per idropisia e conseguente atrofia del loro protoplasma (Vedi fig. 6.ª). Queste vescicole, le cui pareti vanno sempre più assottigliandosi, finiscono col fondersi in alcuni punti colle vicine, per il che si hanno spazî od aree di figura più o meno circolare e più o meno ampie, le quali ricettano i nuclei delle vescicole fuse ed il pus che si va depositando in esse. Ora, effettuandosi questa fusione in punti vicini, si formano naturalmente molte piccole cavità circolari od elittiche separate, o dalle pareti delle semplici cavità, o da esse e dalle cellule epidermoidali frapposte, che non hanno ancora subìto completamente il processo di atrofia descritto. E queste cellule, interposte alle cavità, rammollite, schiacciate e stirate in più sensi, costituiscono, a seconda che vi si trovano in maggiore o

minor numero, le tramezze principali più grosse o le secondarie; mentre le tramezze più fine sono date dalle pareti delle vescicole fuse, le quali (in una sezione verticale) sotto forma di filamenti, insieme a quelli più sottili e più pallidi della fibrina precipitata, formano entro la pustola una rete irregolare a maglie ristrette occupate da globuli di pus. È per questo processo di idropisia cellulare e conseguente atrofia eccentrica del protoplasma, e fusione delle risultanti vescicole, che, effettuandosi nell'epidermide che sta ai lati delle pustole, ponno nel vajuolo confluente due o più pustole separate fondersi assieme (Vedi fig. 4.ª).

Da ciò si può dedurre che a spiegare il processo intimo di formazione delle cavità e delle trabecole che le separano, concorrono tre fatti speciali intimamente connessi, cioè:

1.° *L'infiltrazione sierosa del protoplasma cellulare degli elementi del reticolo malpighiano e conseguente rammollimento.*

2.° *Il processo di atrofia del protoplasma cellulare in direzione eccentrica e riduzione delle cellule a vescicole, che per fusione colle vicine stabiliscono le prime cavità o focolai purulenti.*

3.° *La compressione e lo stiramento effettuati dall'ingrandirsi dei focolai purulenti e dal sollevarsi dello strato corneo.* Infatti, rammolliti gli elementi epidermoidali per l'idropisia, o ridotti quasi a vescicola per atrofia più o meno avanzata del loro protoplasma, facilmente si lasciano comprimere, schiacciare e stirare dal sollevantesi strato corneo col quale sono ancora connesse, per cui stirati in più sensi assumono figure strane con prolungamenti a guisa di cellule nervose o connettive stellate (Vedi fig. 7.ª); nelle cellule poi frapposte alle cavità, e non ridotte completamente a vescicola per lo schiacciamento, le pareti si addossano e, stirate, si allungano in filamenti.

Così io, d'accordo con Wagner, mi spiego la formazione delle trabecole, scostandomi dalle idee emesse da Bärensprung, da Simon e da altri, che danno spiegazione diversa.

Ranvier descrive (1) una speciale alterazione del nucleolo, il quale gradatamente si dilaterebbe trasformandosi in una vescicola trasparente, poco rifrangente, che continuando a dilatarsi distrugge il nucleo, onde la cellula perde la sua vitalità. Egli la trovò in tutte le malattie irritative della pelle, nei dintorni delle

(1) *Nouveau Dictionnaire* — Epitelium.

piaghe, delle ulceri, dei tumori, nell'eritema, nella risipola, nell'eczema, nell'alone congestizio delle pustole di vajuolo. Io non ho mai riscontrato questa alterazione del nucleolo, e dubito assai, specialmente per le pustole di vajuolo, che non sia stata confusa con quella speciale alterazione delle cellule da me più sopra descritta, e in tal caso l'esistenza nella cellula ridotta a vescicola del nucleo e nucleolo affatto normali, esclude l'idea di una loro alterazione qualunque.

Da molti si è ammesso che le cellule epiteliali concorrono, in casi di suppurazione, alla produzione del pus per formazione *endogena*, e particolarmente pel vajuolo da Neumann, Auspitz, Basch, e più recentemente da Cornil e Ranvier, ed essi citano a prova della loro asserzione il fatto dell'avere trovato dei globuli di pus entro le cellule epiteliche. Ma dopo la scoperta di Cohnheim della fuoruscita dai vasi capillari dei globuli bianchi, dopo gli studî di Volkmann, di Steudener e di Bizzozero, che dimostrano come i globuli purulenti possano penetrare nelle cellule epiteliche, od essere da queste divorati, non si merita questo argomento più alcuna discussione. Solo aggiungerò come frequentemente abbia osservato fra le cellule del reticolo a varie altezze numerosi globuli di pus, i quali per gli spazî intercigliari assai dilatati possono trapassare in tutto lo spessore il reticolo e giungere fino allo strato corneo; come, infine, ridotte molte cellule a vescicole, facilmente i globuli di pus contrattili ponno trapassarne le sottili pareti ed aversi così delle cellule tondeggianti (vescicole) contenenti pus.

Il Ranvier dice (1) che, quando è incominciata la suppurazione, gli elementi del reticolo resi sferici, si disassociano, e allora si ponno scorgere tra essi esilissimi filamenti, i quali originano dal corion e si estendono fino allo strato corneo, formando nella pustola una rete simile al connettivo reticolato. Questi filamenti costituirebbero l'armatura intercellulare dell'epidermide e farebbero conoscere come è stabilita fisiologicamente l'unione dell'epidermide col corion. — Io credo questa una interpretazione non esatta di ciò che si osserva nella pustola di vajuolo; difatti questi sottili filamenti che si scorgono nella pustola sono dati in parte da fibrina contenuta nell'essudato, la quale è precipitata sotto forma di esili

(1) Articolo sull'*Epitelio* già citato, pag. 699.

fili intrecciati, e in parte dalle cellule ridotte a vescicola, le quali in una sezione verticale appaiono come una rete elegantissima; inoltre questi filamenti non si insinuano tra le cellule della porzione di reticolo malpighiano superstite, ma giunti ad esso si arrestano; naturalmente, poi, se tutto il reticolo è distrutto, si continueranno fino al limite esterno del corion, appunto perchè questi filamenti rappresentano l'effetto o i residui della speciale maniera di distruzione di queste cellule. Osservando il reticolo superstite con forti obbiettivi ad immersione, si scorge tra le sue cellule, rese sferiche, ciglia rudimentali appena visibili, e null'altro.

Nelle bolle di miliare non ho constatato la stessa alterazione delle cellule epiteliche (atrofia del protoplasma in direzione eccentrica) descritta per le pustole di vajuolo. Ma invece, esaminando il contenuto della bollicina tanto colla dilacerazione, quanto in sezioni di pezzi induriti, si osservano in gran copia delle cellule epiteliche così allontanate dalla loro forma tipica da farle sembrare cellule connettive stellate o cellule nervose moltipolari, somiglianti assai ad alcune poche riscontrate nelle pustole di vajuolo (Vedi fig. 7.ª). Qui le cellule epiteliche sono imbevute e rammollite dal trasudamento sieroso, il quale, versandosi in grande copia e rapidamente, solleva lo strato corneo e quindi le cellule del reticolo ancora unite fra di loro e collo strato corneo, vengono stirate in più sensi e deformate.

Non ebbi l'opportunità di esaminare le bolle di pemfigo, e le vescicole di altri esantemi per vedere se esistesse il medesimo fatto.

Alterazioni di pigmentazione.

Le alterazioni della pigmentazione cutanea ponno essere per difetto o per eccesso, entrambe poi sono generali o parziali. Le alterazioni per difetto danno l'*acromismo* se parziali, l'*albinismo* se generali. Le alterazioni per eccesso di pigmento danno il *melasma*, le *lentigini*, i *nei pigmentali* se parziali; alterazioni per eccesso generali si hanno negli individui a pelle bruna, e una aumentata pigmentazione quasi generale si ha nella malattia bronzina. Io ho esaminato la cute e la mucosa della bocca di una donna morta di questa malattia; la cute del dorso della mano era la più intensamente colorata ed aveva la tinta del bronzo, la mucosa orale offriva macchie pure intensamente colorate; una co-

lorazione poi meno forte aveva assunto la cute di tutte le altre parti. Nella cute il pigmento infiltrava le cellule del reticolo e degli strati più profondi del corneo, sicchè assumevano una tinta diffusa rosso-bruna, ma in enorme quantità erano pigmentate le cellule dello strato più profondo del reticolo malpighiano; l'epitelio della mucosa orale era ancor esso diffusamente pigmentato e si riscontravano ammassi di pigmento nelle anse capillari, e nel connettivo elementi tondeggianti intensamente colorati.

Nel neo pigmentato, oltre all'eccesso di pigmentazione, si ha pure l'ipertrofia del reticolo malpighiano, onde la parte pigmentata è più elevata. In sezioni verticali di un neo da me esaminato osservai il reticolo malpighiano aumentato di spessore non per ingrandimento degli elementi che lo costituiscono, ma per una vera iperplasia; diffatti gli infossamenti interpapillari del reticolo mandavano propagini, che, anastomizzandosi colle vicine, circoscrivevano spazî circolari più o meno regolari occupati dal connettivo dermatico, e per questo modo, non che per leggiero allungamento delle papille, il neo si sollevava dal piano generale della cute. Le cellule del più profondo strato del reticolo eran sovraccariche di pigmento, i cui granuli infiltravano specialmente il nucleo, assai poco il protoplasma e solo all'intorno del nucleo stesso.

Epitelioma.

Ebbi l'opportunità di esaminare un epitelioma a cellule pavimentose, il quale offriva nella sua intima tessitura tali particolarità che ne rendono utile la descrizione (1).

Il tumore era situato nello spessore della guancia sinistra, al davanti della branca ascendente del mascellare inferiore, verso la quale era diretto, e immediatamente sotto la mucosa, cui aderiva in un punto, facendo sporgenza nel cavo orale.

Il tumore venne esportato dal prof. Mazzucchelli. Era del volume e della forma di una piccola noce, di un color bianco rossigno, ed offriva una superficie leggermente lobulare; spaccato presentavasi rivestito da una sottile membrana e costituito da piccoli lobuli separati l'uno dall'altro da sottili striscie di tessuto connettivo.

(1) Di queste particolarità offerte dal tumore venne già fatta dal professore Bizzozero una breve comunicazione preventiva al R. Istituto Lombardo nella adunanza del 2 maggio 1872, promettendo una minuziosa descrizione.

Colla dilacerazione a pezzo fresco, si isolarono: 1.° cellule semoventi in buon numero; 2.° grossi nuclei ben nucleolati, generalmente ovali, circondati da scarso protoplasma, sicchè da principio credeva si trattasse di sarcoma. L'aver però veduto alcuni gruppi di cellule cigliate (tra le quali si notarono anche delle cellule semoventi) tolse questo dubbio.

Staccati dal tumore due pezzetti, vennero posti l'uno in liquido di Müller, l'altro in una soluzione di acido cromico ad un terzo per cento, e poi furono passati nell'alcool gradatamente più forte fin che raggiunsero sufficiente durezza. Il tumore restante fu conservato in alcool.

L'esame di sezioni trasversali a piccolo ingrandimento fa rilevare scarso tessuto a fibre che forma numerosi alveoli di figura irregolarmente circolare ed ovale, ripieni di elementi cellulari. Con ingrandimenti più forti si scorge che il tessuto che forma gli alveoli (lo stroma) è connettivo a fine fibre con scarsi nuclei, e che gli elementi cellulari, onde sono riempiti gli alveoli, sono cellule epiteliche pavimentose. Queste cellule hanno un grande nucleo per lo più ovale, munito di uno o due grossi nucleoli splendenti, e scarso protoplasma cellulare con ciglia finissime, che spiccano meglio nelle sezioni del pezzo trattato col liquido di Müller. Le cellule più vicine alla parete dell'alveolo sono ovali ed hanno spesso il loro diametro maggiore perpendicolare alla parete stessa, mentre le cellule più centrali sono irregolarmente disposte, e, nella massima parte degli alveoli, così stipate da sembrare talora un conglomerato di semplici nuclei liberi in una sostanza finamente granulosa. Tra questi elementi si scorgono numerosissime cellule semoventi che appaiono come corpi di figura diversa contenenti due o tre piccoli nuclei; non è però possibile rinvenire fra esse e gli elementi epitelici alcuna forma che accenni ad una prima o più avanzata modificazione, per segnare uno degli stadî di passaggio da cellula semovente a cellula epitelica (Vedi fig. 10.ª).

Ma ciò che vi ha di più importante in questo epitelioma si è il modo tutto speciale di distribuzione vasale. — Già con deboli ingrandimenti si scorge che gli zaffi di cellule epiteliche racchiuse negli alveoli, non toccano le pareti connettive di questi, ma ne stanno separati per uno spazio vuoto ed ampio che si modella sullo zaffo stesso (Vedi fig. 8.ª). I due limiti di questo spazio sono formati, l'uno — l'esterno —, dalle pareti dell'alveolo, l'altro — l'in-

terno — dalle cellule più periferiche dello zaffo. Lungo ambedue questi limiti o margini si scorgono qua e là dei nuclei ovali allungati, finamente granulosi, che sporgono nell'interno dello spazio vuoto, e diretti nel senso longitudinale, cioè col loro diametro massimo perpendicolare all'asse maggiore delle cellule epiteliali più periferiche, su cui si adagiano, e parallelamente al decorso delle fibre connettive che limitano l'alveolo (Vedi fig. 10.ª). Da ciascuna estremità di questi nuclei ovali si diparte uno scarso e dilicato protoplasma che va assottigliandosi man mano che si allontana dalle estremità del nucleo.. I margini di questo spazio, che circonda lo zaffo epitelico, sono dunque tappezzati da endotelio, del quale in sezioni trasversali si scorgono spiccatamente solo i nuclei e scarso protoplasma, essendo le cellule endoteliche assai appiattite; quando però la sezione cade un po' obliqua si osservano questi spazî occupati da un pallido velamento, in cui stanno regolarmente disposti dei nuclei ovali, più grossi e ben distinti per caratteri proprî dai nuclei dello stroma connettivo e delle cellule epiteliali, e che, a differenza di questi, col carmino si colorano assai poco.

Dopo questi rilievi era facile e giusto l'inferirne che si trattasse di vasi che circondano gli zaffi epitelici, e sembrando più probabile che fossero vasi linfatici, si tentò l'iniezione col metodo della puntura, sebbene il tumore conservato nell'alcool fosse non poco indurito. Ad onta di ciò l'iniezione riuscì bene, e la materia azzurra iniettata, riempì questi canali che circondano gli zaffi epitelici, e dimostrò che essi comunicavano ampiamente con una rete di numerosi vasi venosi situati nello stroma. Dopo l'iniezione si è potuto inoltre rilevare che non tutti gli zaffi epitelici erano circondati da questo unico vaso, ma alcuni pochi, invece, lo erano da una elegante e fitta rete di larghi vasi appiattiti, la quale lasciava delle maglie di un'ampiezza minore di quella dei vasi stessi (Vedi fig. 9). Questi fatti, insieme all'altro dell'essersi, in sezioni del pezzo indurito col liquido di Müller e non iniettato, riscontrati dentro questi vasi dei globuli sanguigni rossi, dimostrarono che si trattava, non già di vasi linfatici, ma di vasi sanguigni, e più precisamente di vene che, in forma di ampia e schiacciata lacuna, circondavano gli zaffi epiteliali, separandoli così dallo stroma connettivo.

Nella produzione di questi tessuti nuovi, senza dubbio vi de-

v'essere una vivissima e rapida formazione di elementi epitelici, a spiegare la quale da molti si ammette, qui più che tutto, la necessità della trasformazione delle cellule semoventi in epiteliali. Questa idea già combattuta, come abbiamo veduto, pei tessuti normali, fu pure per gli epiteliomi combattuta da Thiersch, Waldeyer, ecc., e, qui da noi, dal dottor Manfredi; i quali avrebbero dimostrato la provenienza delle cellule dell'epitelioma dagli elementi epitelici preesistenti nei tessuti normali, non già dalle cellule semoventi, e quindi, come la separazione del blastoderma ne' suoi tre foglietti, avvenuta nei primi tempi della vita embrionale, si mantenga pure pei loro derivati per tutta la vita extra-uterina.

L'epitelioma da me studiato non si presta, per varie ragioni, alla dimostrazione della sua origine; però mi permette di fare alcune considerazioni che hanno certo valore in tale quistione. — Si cita dall'Ercolani e da altri come prova della derivazione delle cellule epiteliche dalle semoventi, lo sfumare degli zaffi epiteliali nel connettivo dello stroma. Nel caso da me descritto la presenza di vasi, che limitano così nettamente lo zaffo epitelico, dimostra come — almeno nel caso attuale — la prova citata dall'Ercolani e da altri non abbia alcun valore; anzi, a mio credere, la presenza di questi ampî vasi, formati da pareti così sottili (endoteliche), potrebbe spiegare l'abbondanza di cellule semoventi trovate fra le epiteliche degli zaffi, e il non apparire fra esse e gli elementi epiteliali alcuna forma, che accenni ad una prima o più avanzata modificazione, per segnare uno degli stadî di passaggio da cellula semovente a cellula epitelica, sarebbe un altro argomento che torna a sfavore di questa teoria *della trasformazione*.

Prima di chiudere provo il bisogno di porgere vivi ringraziamenti agli egregi professori Scarenzio e Mazzucchelli, i quali gentilmente mi fornirono materiali di studio, e devo tributare, in un coi ringraziamenti, i sensi della più sentita riconoscenza al chiarissimo professore Bizzozero, il quale, con quell'amore allo studio, e a chi vi si dedica con interesse, che veramente lo distingue, mi ha apprestati materiali di lavoro, controllate le esperienze da me intraprese e mai sempre offerti preziosi consigli.

Spiegazione delle figure

Figura 1. — Cellule degli strati superiori del reticolo malpighiano di un pezzo di cute innestato su d'una piaga e tolto dopo sei giorni. In *b* si scorgono gli spazî intercellulari, assai larghi, attraversati da ciglia, le quali in un punto del loro decorso offrono un ingrossamento; lo spazio che esiste tra due ciglia è assai più grande di quello che sieno grosse le ciglia stesse. In *a a'* le cellule sono un po' più basse, e perciò, anzichè il loro contorno, si scorge la loro superficie superiore. Le ciglia appaiono, così, come su di una sezione ottica, e, quindi, sotto forma di punti (Hartnack, Oc. 3, Obb. 10).

Fig. 2. — Mucosa del ghiande — *a* cellule epiteliche che stanno a contatto del connettivo, le quali offrono ciglia assai sviluppate alla loro superficie che guarda lo strato omogeneo del connettivo — *b* porzione di un'ansa capillare — *c* papilla — *d* infossamento interpapillare dell'epitelio (Oc. 3, Obb. 7).

Fig. 3. — Cellule della cornea di rana isolate dai margini di soluzioni di continuità in via di cicatrizzazione. In *a b* due esemplari di cellule col nucleo in via di scissione — in *c, d* cellule assai ingrossate con 4 e 2 nuclei — in *e* cellule della cornea con un prolungamento, che in *f* si vede sporgere dall'orlo epiteliale verso la soluzione di continuo (Oc. 3, Obb. 8).

Fig. 4. — Sezione verticale di una pustola di vajuolo discreto (Ingrandimento 30 diametri).

Fig. 5. — Vajuolo confluente — in *a, a'* due punti di confluenza (Ingrandimento 30 diametri).

Fig. 6. — Porzione di epidermide che sta ad un lato della pustola di vajuolo. In questa sezione verticale si scorgono qua e là tutte le fasi del processo di atrofia del protoplasma cellulare, riduzione delle cellule a vescicole, loro fusione con rimanenza di cavità.

Fig. 7. — Esemplari di cellule epiteliche, deviate dalla loro tipica forma, trovate nelle pustole di vajuolo.

Fig. 8. — Sezione trasversale di un epitelioma a cellule pavimentose — *a* membrana fibrosa del tumore — *b* tessuto connettivo che costituisce lo stroma del tumore — *c, c', c'', c'''* zaffi epiteliali circondati da uno spazio trasparente. Per brevità non vennero disegnati i nuclei cellulari (Oc. 3, Obb. 4).

Fig. 9. — Sezione di uno zaffo epiteliale dello stesso tumore iniettato; lo zaffo è circondato da una fitta rete di larghi vasi appiattiti (Oc. 3, Obb. 4).

Fig. 10. — Sezione verticale dell'epitelioma non iniettato. In *b, b', b''*, porzione di tre zaffi epiteliali, in cui si scorgono palesemente i nuclei delle cellule epiteliche come immersi in una sostanza granulosa, e tra essi numerose cellule semoventi di svariata figura e munite di 3 o 2 nuclei piccoli. In *a, a', a''* lacune tappezzate da endotelio che circondano gli zaffi epiteliali. In *c* scarso stroma connettivo.

Fig. 1ª

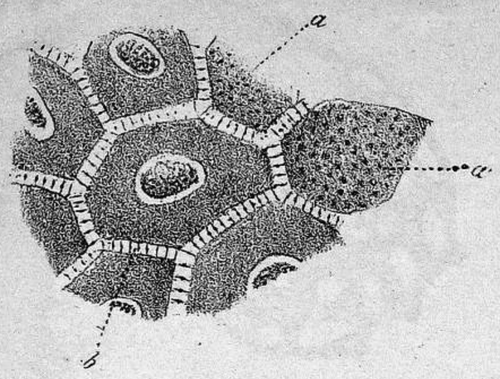


Fig. 4

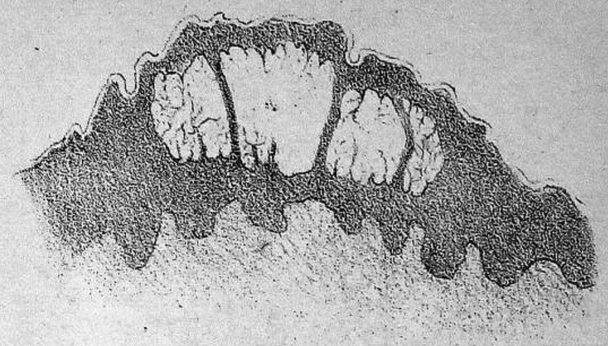


Fig. 10ª

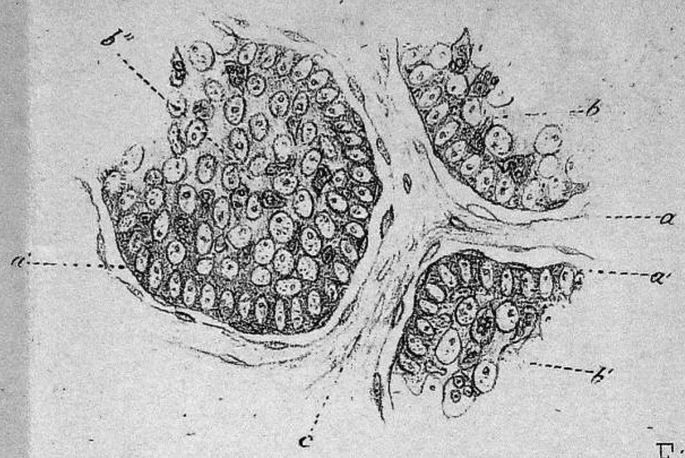


Fig. 9ª

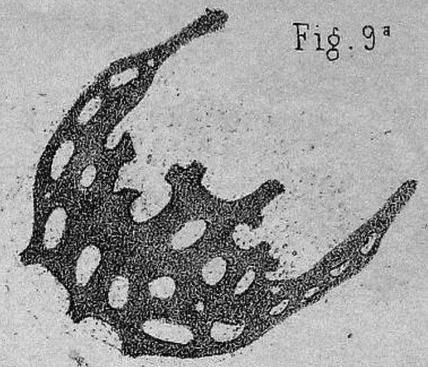


Fig. 2ª

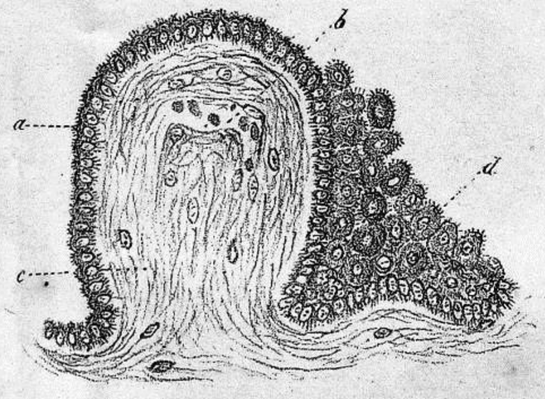


Fig. 3ª

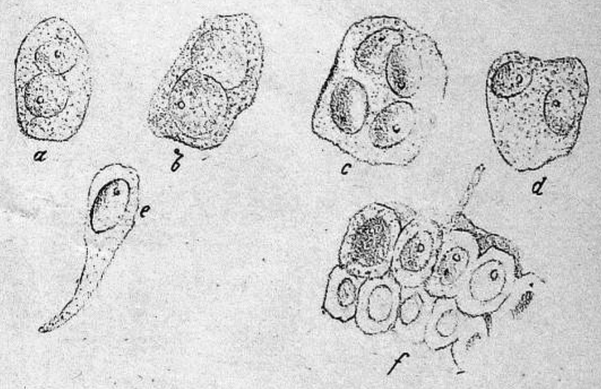


Fig. 8ª

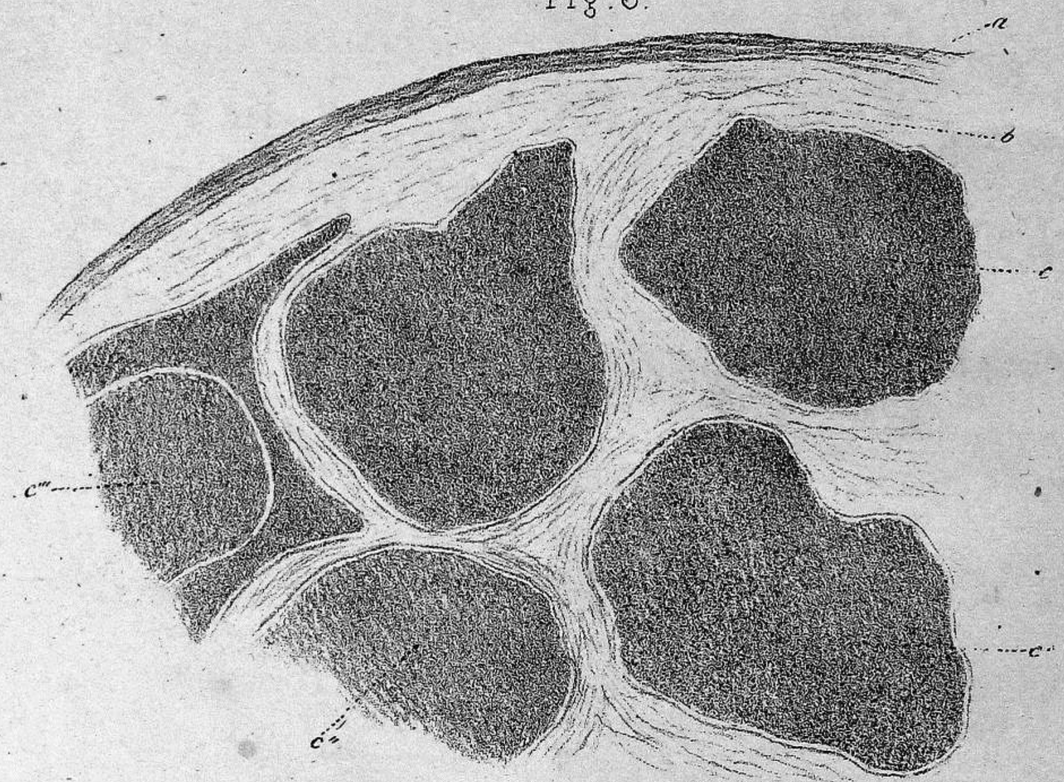


Fig. 5ª

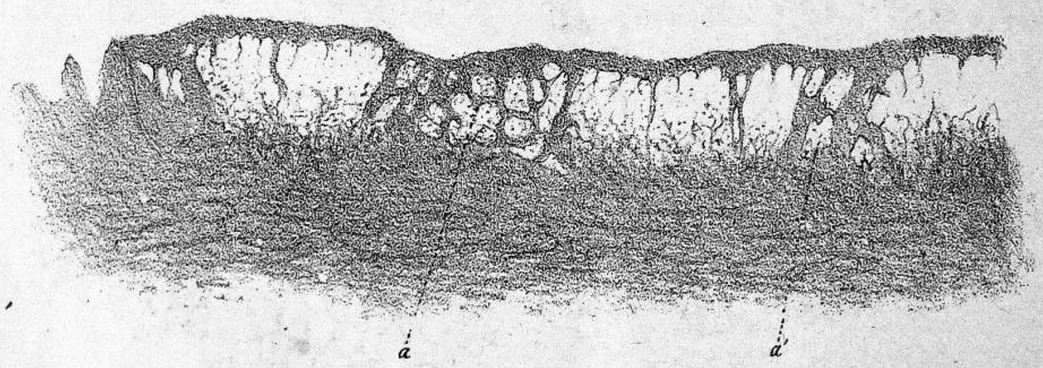
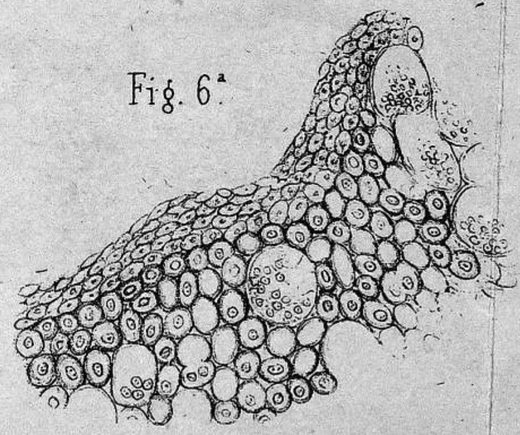


Fig. 7ª

Fig. 6ª



Milano lit. Pedrinelli